z, 25 Septembre 2004

rnées d'Actualités Thérapeutiques

Les statines :
Mode d'emploi en 2004

Pr Bruno GUERCI
CHU de Nancy - b.guerci@chu-nancy.fr

STRATEGIE

✓ **Quelle statine ?**

✓ « Statin-for-all »

✓ Lower is better

✓ Broader is better

Le poids des preuves

Caractéristiques pharmacologiques

Statines commercialisées

D.C.I.	Spécialité	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 m
Simvastatine	LODALES	x		x	x	
	ZOCOR	x		x	x	
Pravastatine	VASTEN			x	x	
	ELISOR			x	x	
Fluvastatine	FRACTAL			x	x	x
	LESCOL			x	x	x
Atorvastatine	TAHOR		x	x	x	x
Rosuvastatine	CRESTOR		x	x		

livret du médicament du CHUN

Mode d’action des statines

✓ **Mécanismes d’action**

- **Inhibition de l’HMG CoA réductase**
- **↓ synthèse du cholestérol**
- **↑ récepteurs à LDL**

✓ **Effets**

- **↓ LDL-C, ↓ CT**
- **“effet statine” : vulnérabilité de la plaque d’athérome ?**

STATINE : effets pléiotropes

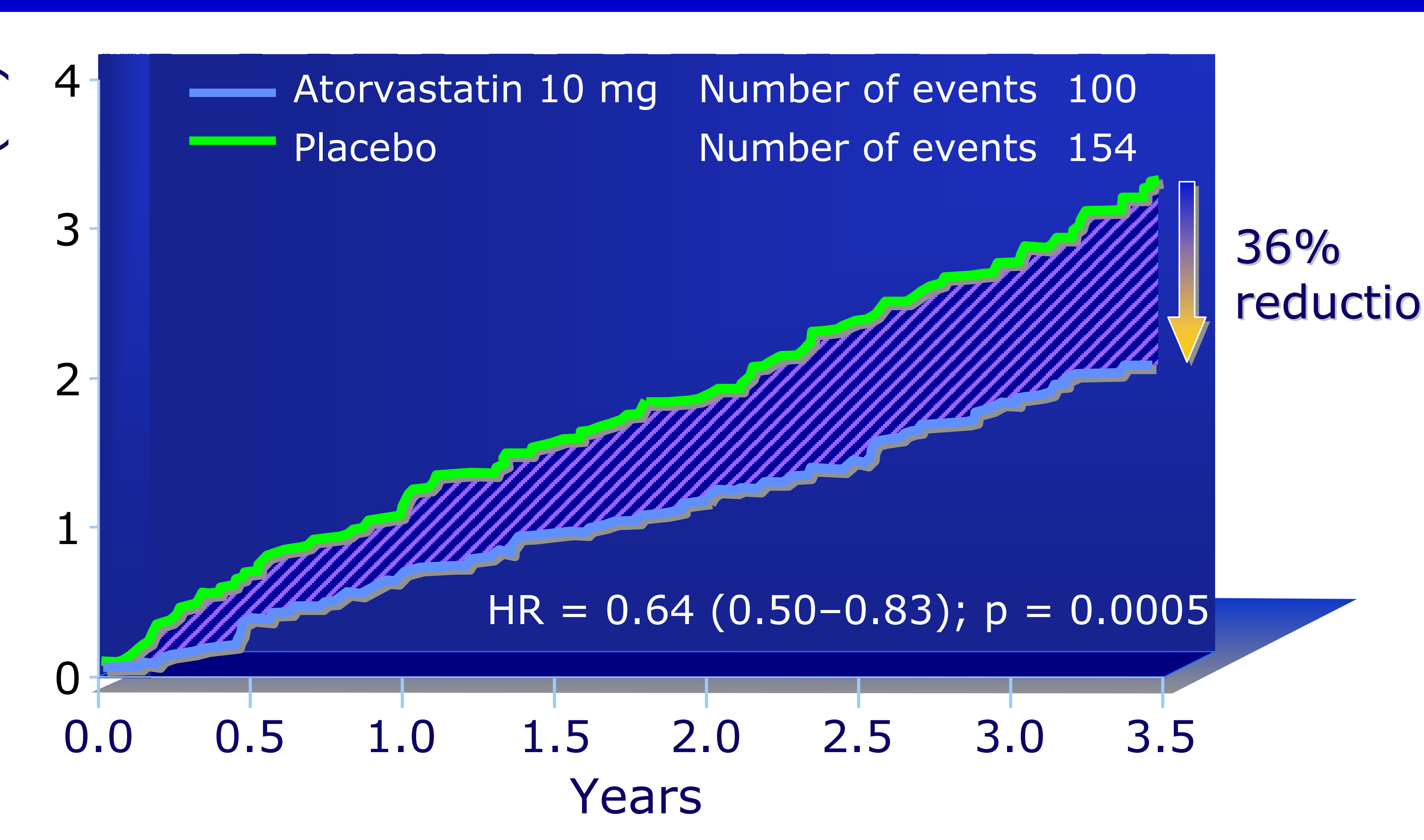
Dépendant ou non de l’action sur l’HMG CoA réductase

- Amélioration de la fonction endothéliale (NO)
- Stabilisation de la plaque
- Prévention de l’oxydation des LDL
- Diminution de la réponse inflammatoire
- Inhibition de la thrombogénicité
- Effet anti-rejet
- Prolifération cellulaire et cancer
- ostéoporose

ypolipémiants et « Evidence based medecine

	Fibrate	Statine
révention primaire	HHS *gemfibrozil* SENCAP *bézafibrate*	WOSCOP *pravastatine* AFCAPS *lovastatine* HPS *simvastatine*
révention secondaire	BIP *bézafibrate* VAHIT *gemfibrozil*	4S *simvastatine* CARE *pravastatine* LIPID *pravastatine* MIRACL *atorvastatine* HPS *simvastatine* ASCOT *atorvastatine* PROVE IT *atorvastatin*
égression de la aque d'athérome	BECAIT *bézafibrate* LOCAT *gemfibrozil* DAIS *fénofibrate*	CCAIT *simvastatine* REGRESS REVERSAL *atorvastat*

ASCOT: Primary Endpoint—Nonfatal MI and Fatal CHD



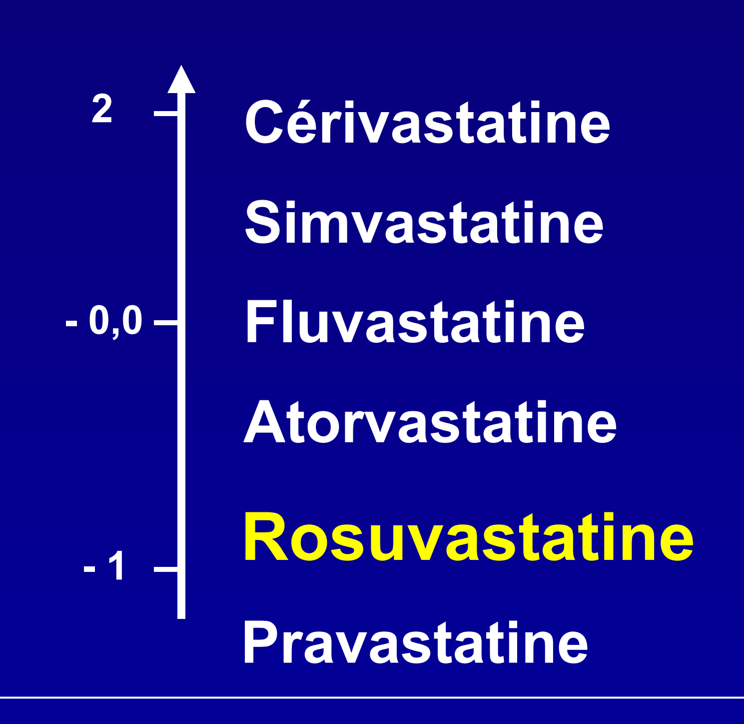
ever PS et al. Lancet 2003;361:1149–1158.

Propriétés pharmacocinétiques des statines

	Simva statine	Prava statine	Fluva statine	Atorva statine	Rosu statin
Liaison rotéique	95 %	55 - 60 %	95 - 98 %	98 %	88 %
Bio- ponibilité	< 5%	17%	--	14%	20%
emi-vie (h)	2 – 4	1,3 – 2,6	0,5 – 3,1	14	18-2
tabolites actifs	oui	NS	non	oui	oui
benz CYP 450	3A4	--	2C9	3A4	2C9
mination rénale	13 %	20-60 %	6 %	< 2 %	10 %

Rosuvastatine (Crestor®)

- ✓ Hydrophile
- ✓ Hépatosélective
- ✓ Pas de métabolisme
  - ▪ via CYP 450 3A4
- ✓ 1/2 vie : 19 heures
- ✓ Elimination 90% fécès



sson et al., (2002)
CP
ckett et al., (2000); McTaggart et al., (2001)

Diminution moyenne du taux de LDL-C

Molécules *	Nom commercial	Posologie (mg)	Diminution d LDL - C **
nvastatine	Zocor Lodales	10 – 40 mg	- 28 à - 40 %
avastatine	Elisor Vasten	10 – 40 mg	- 20 à - 33 %
uvastatine	Lescol Fractal	20 – 80 mg	- 16 à - 36 %
orvastatine	Tahor	10 – 80 mg	- 35 à - 60 %

* Dans l'ordre de commercialisation en France

** Valeurs correspondant à des extrêmes de moyennes notées dans des études randomisées

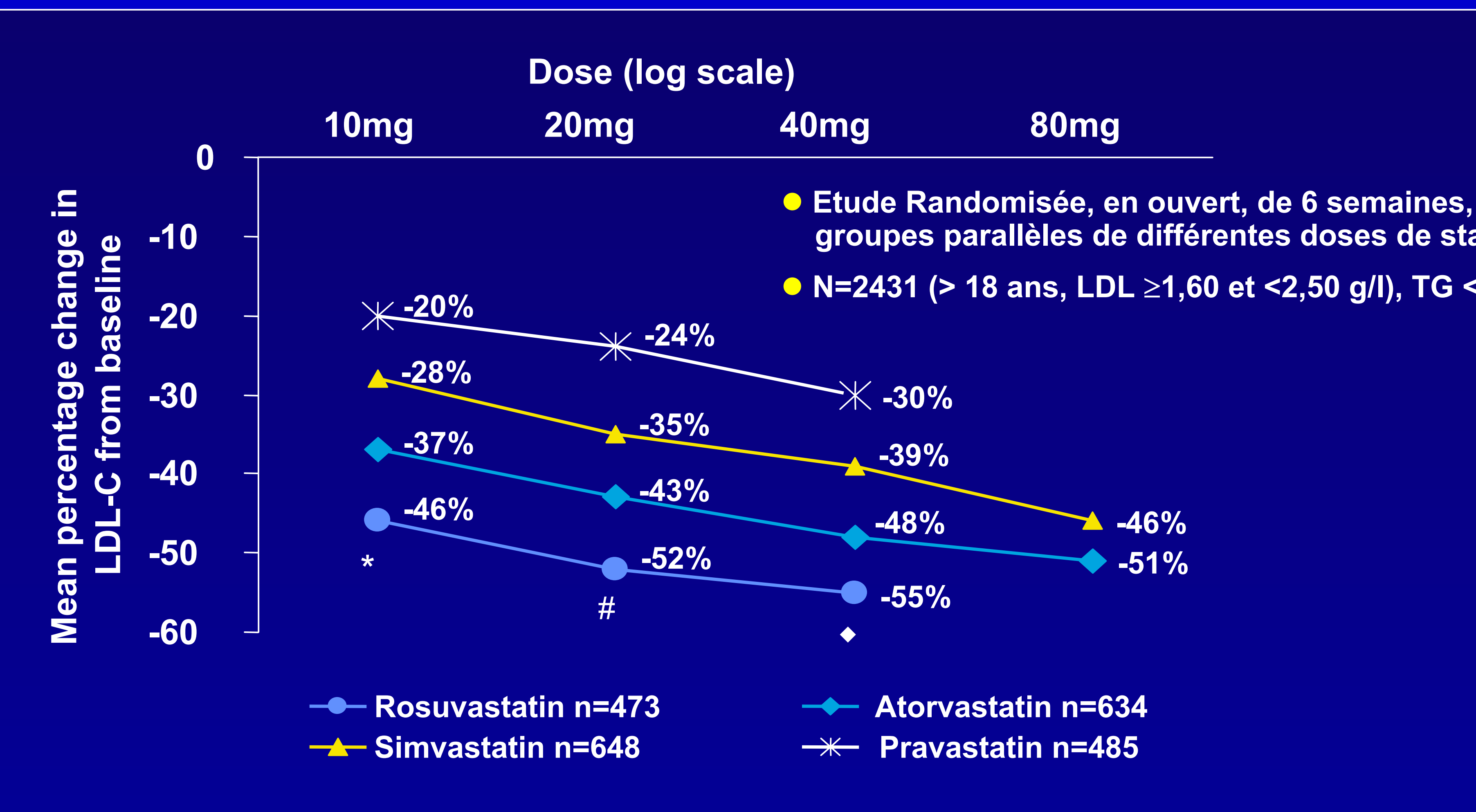
M. FARNIER

STELLAR

Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Dose to Rosuvastatin

Jones et al – Am J Cardiol 2003;92(2):152-160

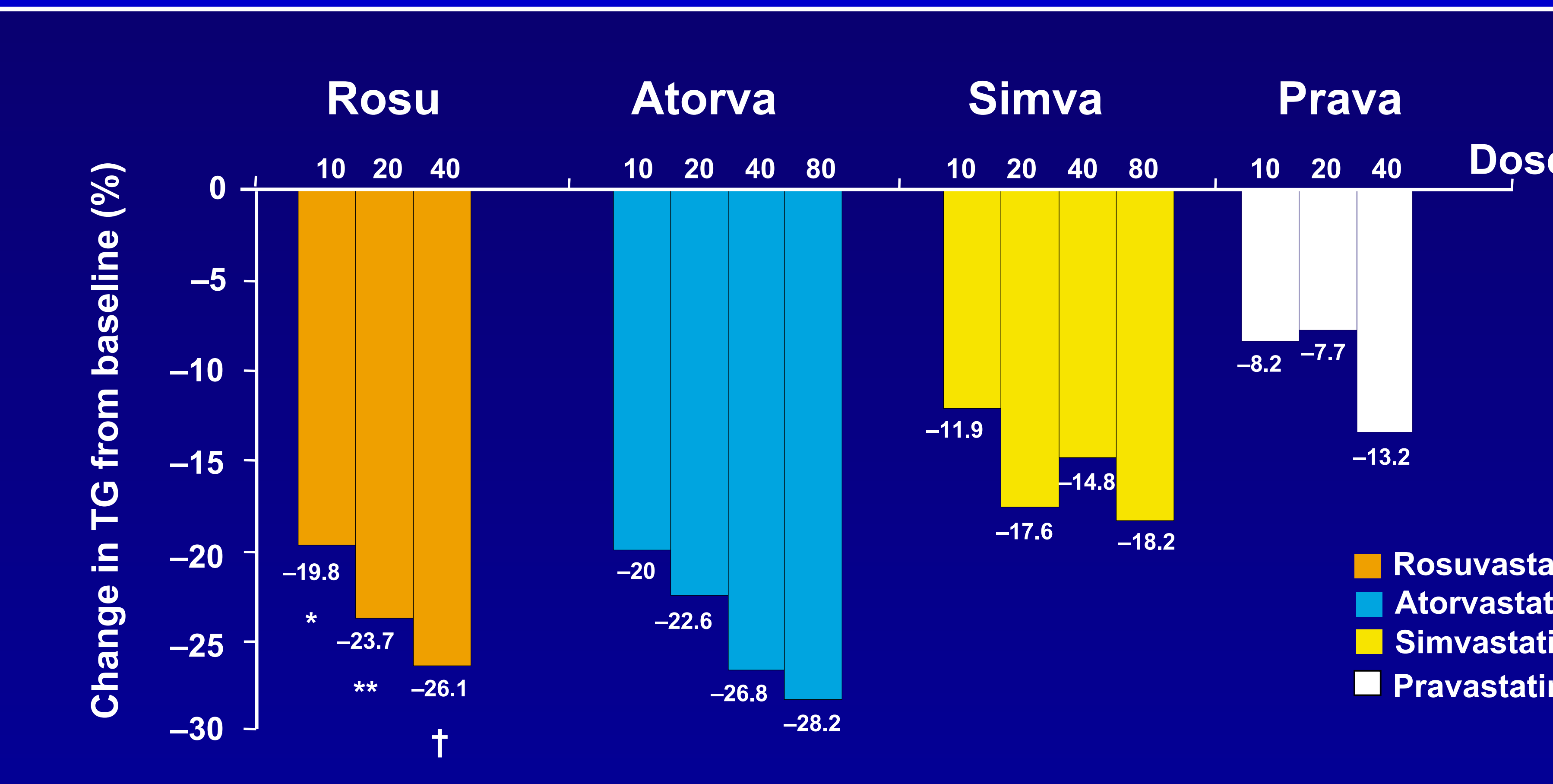
Rosuvastatine versus Comparateurs



* p<0.001 RSV10mg vs ATV10mg, SIM10, 20 & 40mg, PRA10, 20 & 40mg;
p<0.001 RSV20mg vs ATV20mg, SIM20, 40 & 80mg, PRA20 & 40mg –p<0,002 vs ATV40;
◆ p<0.001 RSV40mg vs ATV40mg, SIM40 & 80mg, PRA40mg

s et al – Am J Cardiol 2003;92(2):152-160

Rosuvastatine versus Comparateurs
Effets sur les Triglycérides



.002 vs pravastatine 10, 20 mg

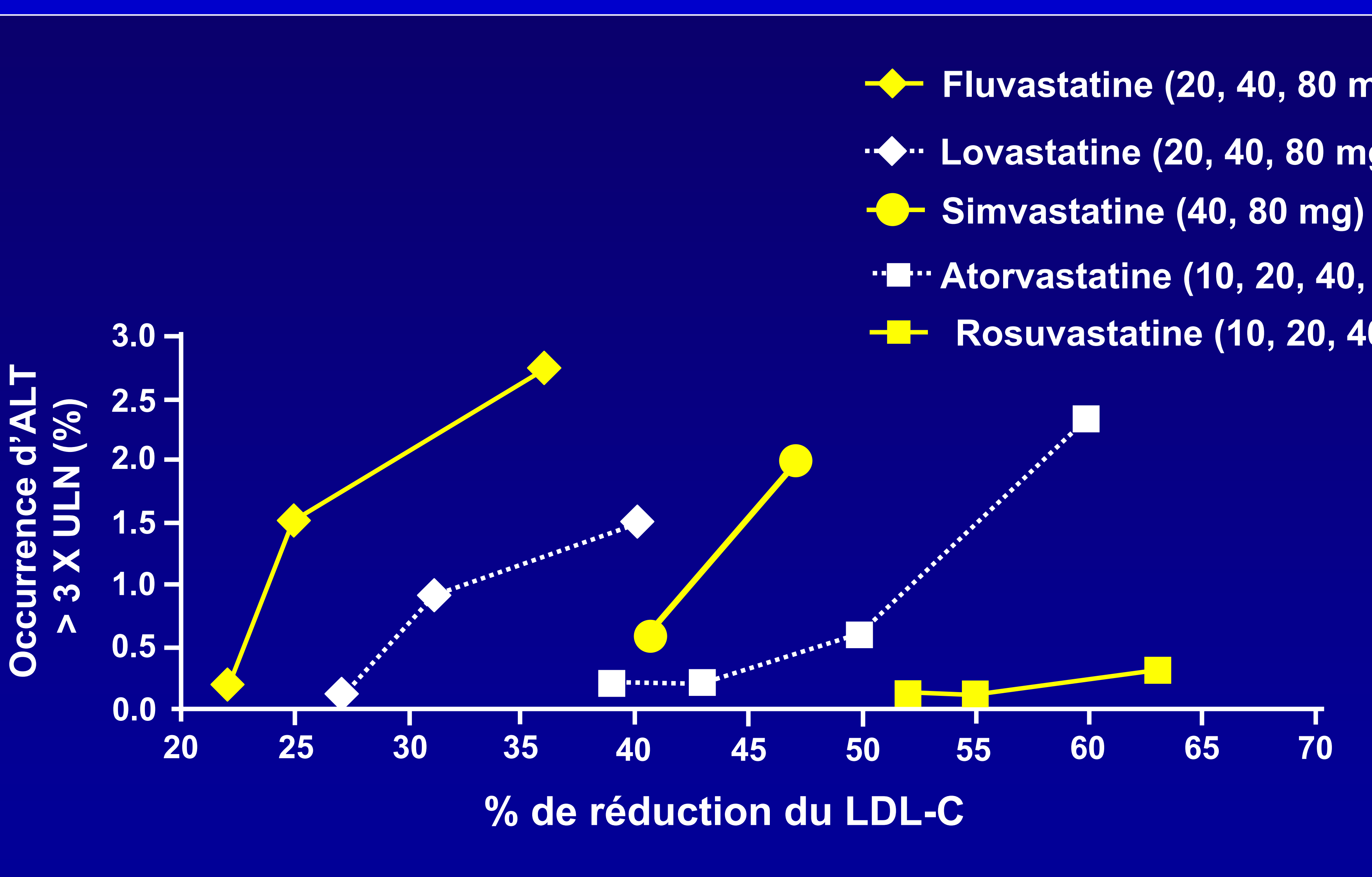
0.002 vs simvastatine 40 mg; pravastatine 20, 40 mg

.002 vs simvastatine 40 mg; pravastatine 40 mg

Adapté de Jones et al – Am J Cardiol 2003;92(2):1

TOLERANCE DES STATINES

ALAT vs efficacité / LDL-C



Brewer HB. Am J Cardiol 2003;92:23K

Surveillance des ASAT ALAT

Contrôle périodique la première année

Plus rapproché si élévation

Arrêt de la statine si augmentation persistante > 3 x VSN

! Si alcool ++ ou si ATCD hépatiques

ANAES 2004

Les anomalies musculaires sous statines

ugmentation des CPK

> 10 000 UI/L	rhabdomyolyses
> 10 X la normale	myopathies
Normales ou peu augmentées	myosites
Normales	myalgies

Facteurs favorisants l'atteinte musculaire sous statines

- Effet dose-dépendant
- Interactions médicamenteuses via CYP 3A4
- Association au gemfibrozil
- Association à la ciclosporine
- Pathologie musculaire pré-existante
- Hypothyroïdie (peut en elle même donner une myopathie)
- Age avancé
- Abus d'alcool, facteur de risque de rhabdomyolyse
- Autres causes de rhabdomyolyses: traumatisme, infection aigüe sévère, intervention chirurgicale majeure etc.

Interactions médicamenteuses et risque musculaire

55 % des rhabdomyolyses sous statines sont survenues en association à d'autres traitements dont :

- Fibrates (surtout gemfibrozil)
- Ciclosporine: via le blocage du transport biliaire de la statine
- Macrolides: via une interaction sur le CYP 3A4
- Dérivés azolés et anti-protéases: via une interaction sur le CYP 3A4

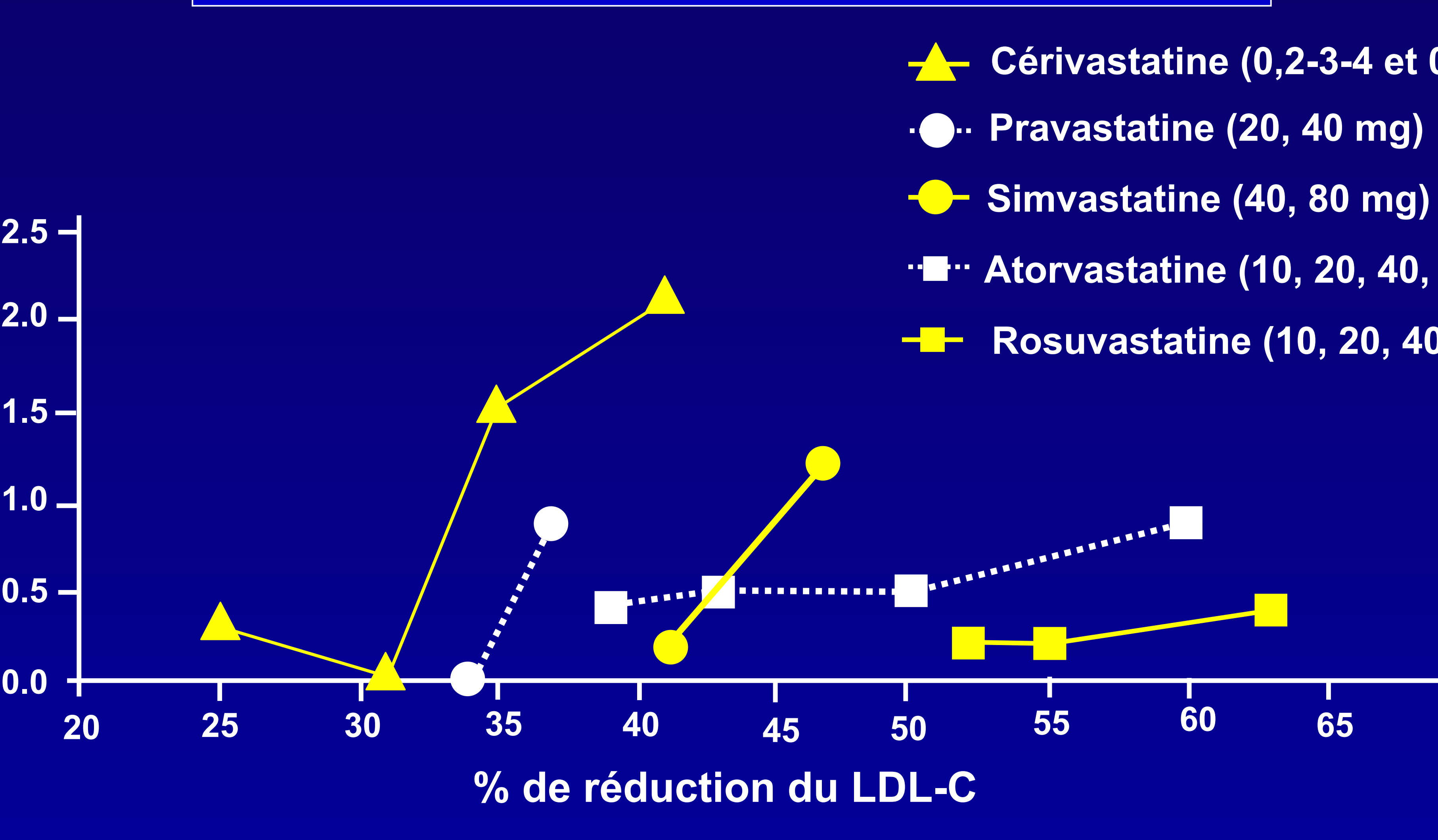
CPK: Recommandations AFSSAPS juin 2002

- **Avant traitement : dosage CPK chez certains patients**
  - **insuffisance rénale,**
  - **hypothyroïdie,**
  - **sujets âgés > 70 ans et autres FR musculaire**
  - **abus d'alcool**
  - **ATCD perso ou familiaux de myopathie génétique**

- **Sous traitement : pas de dosage systématique CPK. Dosage CPK : si douleurs uniquement +++**
- **Arrêt traitement si CPK > 5N.**

! Si fibrate + statine, fibrate + anti Vit K, …

CPK vs efficacité / LDL-C



Brewer HB. Am J Cardiol 2003;92:23K

Protéinurie

Observée avec l’ensemble des statines

D’origine tubulaire

Fonctionnelle

Liée au blocage de la réabsorption tubulaire des protéines (inhibition ’HMG CoA réductase dans les cellules tubulaires rénales)

téinurie sous Rosuvastatine

Le plus souvent transitoire et disparaîssant spontanément en poursuiv e traitement à la même dose

Non prédictive d’une affection rénale

N’a pas d’effet délétère sur la fonction rénale à court et long terme.

Proteinurie >2+ : Fréquence

raitement	Dose	N	Protéinurie ≥ 2+, %
lacébo		330	0.6
	10 mg	1008	0,6
osuvastatine	20 mg	872	0,7
	40 mg	1850	1,2
	10 mg	628	0,5
	20 mg	438	0,5
torvastatine	40 mg	63	0
	80 mg	342	0,3
	20 mg	452	1,1
imvastatine	40 mg	314	0,3
	80 mg	325	0
ravastatine	20 mg	163	0,6
	40 mg	64	0

Donald G. Vidt[a] et Al Cardiology, vol. 102, No

Indications des statines

	Atorva-statine	Fluva-statine	Prava-statine	Simva-staine	Ros sta
ercholestérolémies pures (type IIa)ou mixtes (type IIb) omplément d'un régime adapté et assidu	X	X	X	X	X
ercholestérolémie familiale homozygote en plément d'un régime ou d'autres traitements olipidémiants …	X	X			X
es angioplastie, réduction du risque d'évènement onaire grave		X			
tement précoce dans les suites de transplantation iaque			X		
vention des complications cardiovasculaires chez les ents ayant des antécédents de maladie iovasculaire avérée, d'AVC, d'artériopathie phérique, avec ou sans hyperlipidémie associée			X	X	
vention des complications cardiovasculaires chez les ents diabétiques sans antécédents coronariens ni brovasculaires, avec au moins un des des facteurs de ue (HTA, âge>65ans, créatinine élevée, tabagisme ent ou passé) avec ou sans HLP associée				X	

M.M. pour la Rosuvastatine (Crestor® 10-20 m

Hypercholestérolémies pures (II a) ou dyslipidémies mixtes (II b) omplément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autr raitements non pharmacologiques n'est pas suffisante

Prise en charge réservée aux patients n'ayant pas atteint bjectifs de réduction du LDL-C recommandés par l'AFSSAP malgré un traitement bien suivi à la posologie maximale tolér l'une autre statine : donc 2 ème INTENTION

our une posologie ne dépassant pas 20 mg

auf dans les cas d'hypercholestérolémies sévère avec risq asculaire élevé : 40 mg / j

12.569 patients traités par rosuvastatine
> 14.000 patients-années d'exposition

Février

Coût du traitement

Statines: posologie à 10 mg

Au plus cher

Simvastatine

Pravastatine

Rosuvastatine

10 mg : 27,45 euros
20 mg : 41 euros

Du moins cher

Atorvastatine

STRATEGIES

« Statin-for-all » : statine pour tout le monde

Lower is better

Broader is better

- Chez tous les sujets à risque
- Pas de titration (peu de bilan)
- Effet classe : donc statine la - chère
- Dose standard

Bilan normal en l'absence de facteur de risque vasculaire

BILAN NORMAL

- Cholestérol LDL < 1,60 g/l
- Cholestérol HDL > 0,40 g/l
- Triglycérides < 1,50 g/l

Refaire tous les 5 ans sauf éléments nouveaux :

- Intervention diet. ou médicamenteuse
- Événement cardio-vasculaire
- Prise de poids

ANAES 2004

Les recommandations 2004

Risque cardio-vasculaire GLOBAL

- ✓ Valeur de LDL-chol = **référence** pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipémiant
- ✓ Prise en compte du HDL-chol et Triglycérides (stratégie ?)
- ✓ Prévention primaire avant 80 ans

ANAES 2004

Facteurs de risque

L-C : meilleur indicateur d'efficacité de la prévention CV

- ✓ **Age**
  - homme de 45 ans ou plus
  - femme de 55 ans ou plus ou ménopausée
- ✓ **Antécédents familiaux de la maladie coronaire précoce**
  - IDM ou DC avant l'âge de 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin
  - IDM ou DC avant l'âge de 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin
- ✓ **Tabagisme actuel**
- ✓ **Hypertension artérielle permanente**
- ✓ **Diabète sucré**
- ✓ **HDL-Cholestérol inférieur à 0,35 g/l** *(+ TG > 2g/l ANAES 1999)*

- ✓ **Facteur protecteur**
  - HDL-Cholestérol > à 0,60 g/l (1,5 mmol/l)



AFSSAPS,

euils d'intervention et objectifs thérapeutique selon les valeurs de cholestérol LDL

ANAES 2004
Objectifs

Prévention primaire *

sans FDR	< 2,20 g/l
1 FDR	< 1,90g/l
2 FDR	< 1,60 g/l
> 2 FDR	< 1,30 g/l
Prév. II aire *	< 1,00 g/l

NCEP-ATP III 2001
Objectifs lipidiques

- **Prévention I aire**

  0-1 FDR LDL < 1,60 g/l

  2-> FDR LDL < 1,30 g/l

  (HDL-C < 0,40 g/l = FDR)

- **Prévention II aire ou éq. vascul**

  autres formes d'athérome

  RCV > 20% à 10 ans

  diabète

  → LDL < 1,00 g/l

risque équivalent

NCEP panel III, JAMA,

Patients à haut risque en prévention IIaire ou à risque équivalent

ANAES 2004

ATCD
- Maladie coronaire avérée
- Maladie vasculaire avérée : AVC ischémique, AOMI stade

ou diabète type 2 sans ATCD vasculaire mais avec
- Atteinte rénale : protéinurie > 300 mg /j ou Cl.Cr < 60 ml/r
- Au moins 2 FdR CV (et microalbulinurie > 30 mg/24 h)

ou risque > 20 % de faire un événement CV à 10 ans
- Équation de Framingham

Conséquences pratiques

iveau maximal de LDL-Chol acceptable, en l'absenc
d'autre facteur de risque :

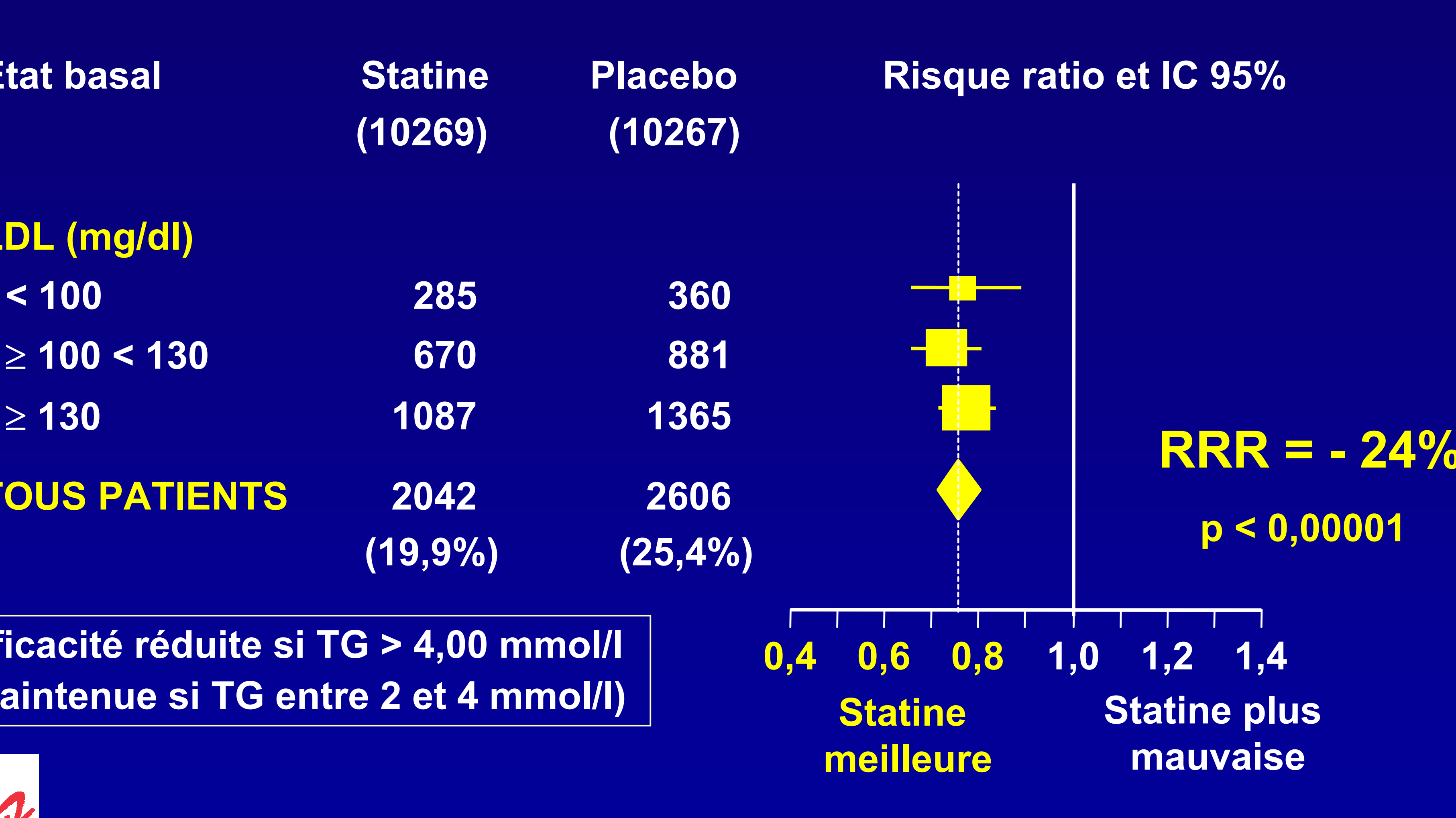
- 2,2 g/l : (soit environ 3 g/l pour le Chol total)
  femmes non ménopausées et hommes jeunes (< 45 ans

- 1,9 g/l : hommes (> 45 ans) ou un autre FR
  soit environ 2,6 – 2,8 g/l de chol total

MAIS TRAITEMENT DIETETIQUE si LDL-CHOL > 1,60 g/l

AFSSAPS 2001 – ANAES 2004

Evénements vasculaires en fonction du nivea[u] de cholestérol LDL initial



Nouvelle A.M.M. Simvastatine (Zocor® 40 mg

- Prévention des maladies CV chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie des membres inférieurs avec ou sans hyperlipidémie associée

- Prévention des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque CV avec au moins 1 des facteurs de risque suivants :

  - HTA
  - créatinine élevée
  - âge > 55 ans
  - tabagisme présent ou passé,

  avec ou sans hyperlipidémie associée

Janvier 2003

STRATEGIE

- Quelle statine ?
- « Statin-for-all »
- **Lower is better : il faut frapper fort !**
- Broader is better

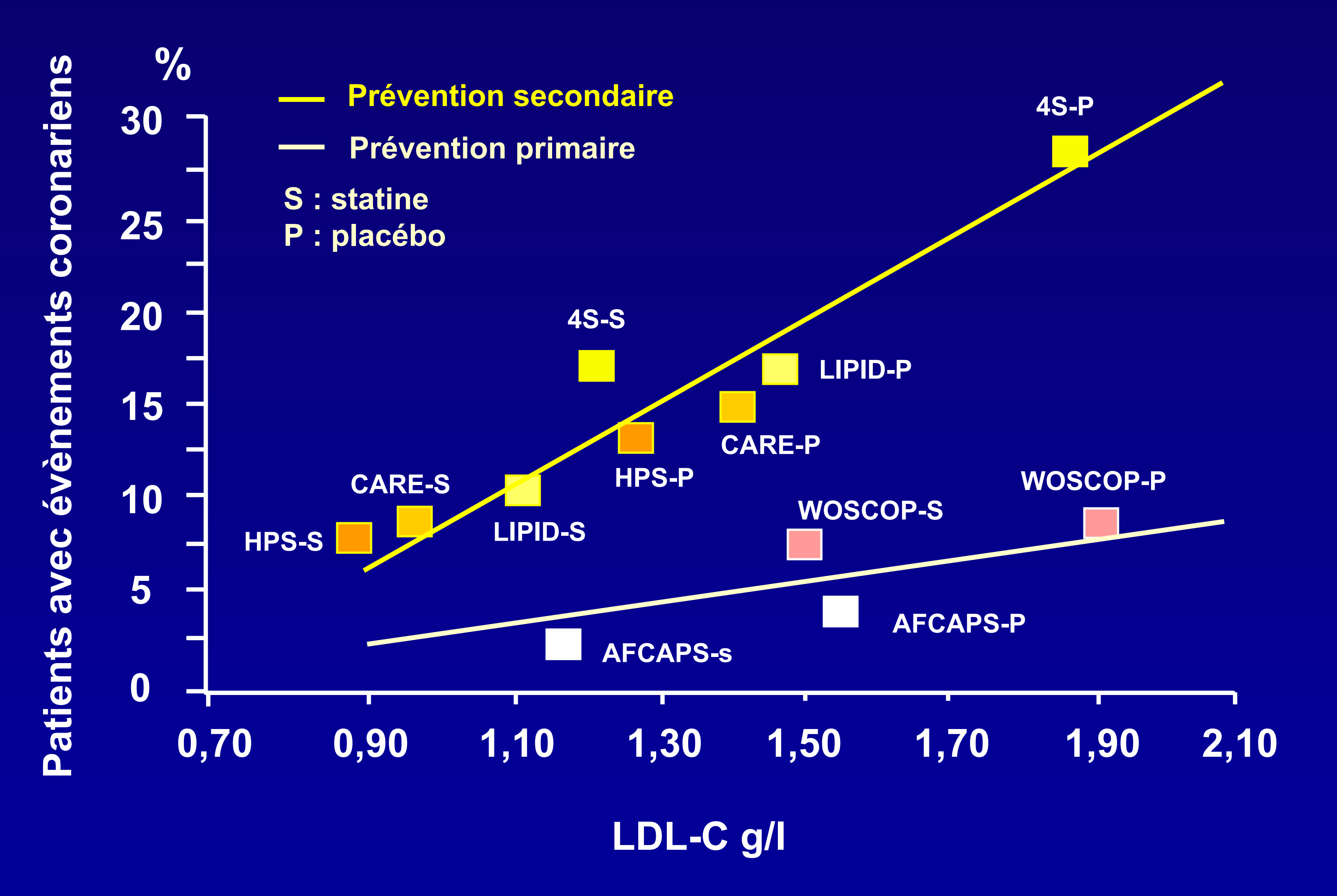
Quel objectif ?
LDL le plus bas possible ?

Quel objectif ? LDL le plus bas possible ?

Stratégie intensive si risque CV +++, si traitement bien toléré

ANAES 200

Relation entre les évènements coronaires et le niveau de LDL-C



Farnier M, mt-Endocrino

Quel objectif ? LDL le plus bas possible ?

Etude PROVE-IT *(N Engl J Med Avril 2004)*

- Stratégie d'intervention « agressive » après un SCA stabil
- 80 mg atorvastatine vs 40 mg pravastatine - N = 4162
- DC de toutes causes ou événement cardiaque majeur

➔16% de réduction d'événements avec atorvastatine (26
22 p < 0,005)

Etude REVERSAL *(JAMA 2004)*

- Atorvastatine 80 mg vs pravastatine 40 mg

➔Régression du volume d'athérome coronaire plus
important sous atorvastatine (écho endocoronaire)

PROVE-IT : 0,62 g/l vs 0,95 g/l

REVERSAL : 0,79 g/l vs 1,10 g/l

STRATEGIE

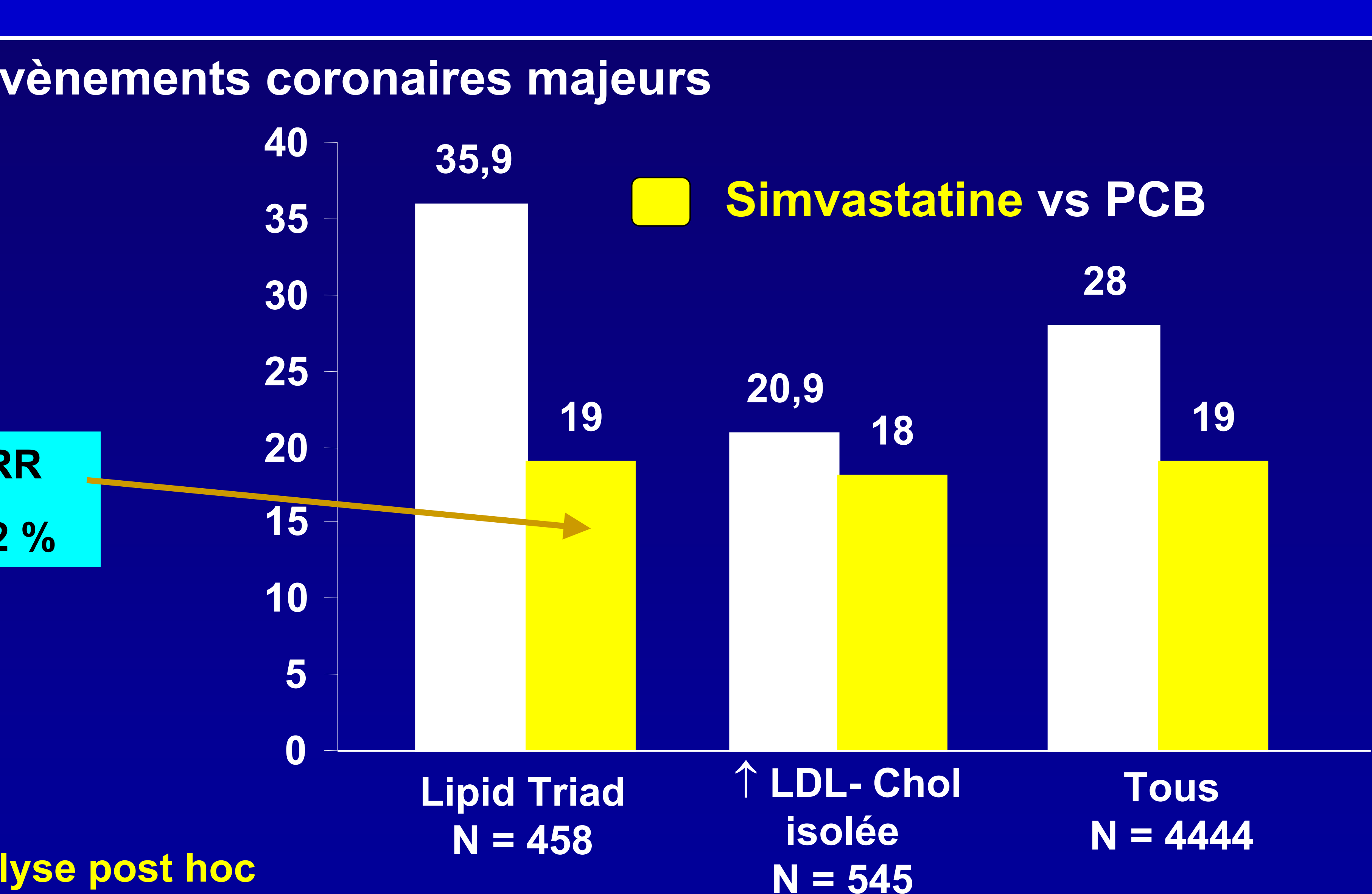
- Quelle statine ?
- « Statin-for-all » : statine pour tout le monde
- « Lower is better » : il faut frapper fort !
- **« Broader is better » : il faut frapper large !**

4 S : « LIPID TRIAD »
Définition : quartiles de HDL-chol et TG

	LIPID TRIAD	LDL-chol élevé	
n	458	545	P
âge	57,7	59,7	0,001
diabète/IFG	33 %	18 %	< 0,0001
IMC	26,9	24,5	< 0,0001
Chol Total (g/L)	2,64	2,57	< 0,0001
LDL-chol (g/L)	1,92	1,78	< 0,0001
TG (g/L)	1,95	0,63	< 0,0001
HDL-chol (g/L)	0,33	0,63	< 0,0001

Ballantyne Circulation 2001, 10

4 S : LIPID TRIAD vs ↑ LDL-chol isolée



Ballantyne Circulation 2001, 10

Indications des statines : cible = LDL

1) Hypercholestérolémie isolée (phénotype IIa)

- Prévention primaire
  - → NB TG < 2 g/l dans WOSCOPS
- Prévention secondaire (Care, 4S, LIPID)
  - → si LDL-C > 1,25 g/l (LIPID)
  - → si TG < 1,44 g/l (CARE)
  - → quel que soit le niveau de LDL-C (HPS)

2) Dyslipidémie mixte : “petit IIb”

Hyperlipidémie familiale combinée

↑ LDL-C + ↑ TG mais < 2,5-3,5 g/l

Contre-indication : hypertriglycéridémie isolée

CONCLUSION

- ✓ Statine : le bon choix
  - Rapport coût / bénéfice / effets secondaires
- ✓ Sujets à risque : « Statin-for-all » dès maintenant
  - Titration efficace pour un objectif strict
- ✓ Augmentation de la compliance au traitement
  - Prescription hospitalière (cardio)
- ✓ Polychimiothérapie :
  - Bithérapie hypolipidémiante
  - Nouvelles thérapeutiques à venir



fin